

Ю.И. Пивоваров, Э.Э. Кузнецова, В.Г. Горохова, Л.Б. Корякина, Т.Е. Курильская

ОЦЕНКА РЕАКТИВНЫХ СВОЙСТВ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

НЦРВХ СО РАМН (Иркутск)

В статье представлены материалы, результаты которых обосновывают возможность использования двух моделей простой линейной регрессии для оценки реактивных свойств сосудистого эндотелия и эритроцитов в условиях окклюзии плечевой артерии у клинически здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца, осложненной стенокардией напряжения II–III функционального класса.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца

EVALUATION OF REACTIVE FEATURES OF VASCULAR ENDOTHELIUM AND ERYTHROCYTES IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Yu.I. Pivovarov, E.E. Kuznetsova, V.G. Gorokhova, L.B. Koryakina, T.E. Kuril'skaya

SCRRS SB RAMS (Irkutsk)

The article presents the results of the study which substantiate possibility of using two models of simple linear regression for evaluation of reactive features of vascular endothelium and erythrocytes at occlusion of brachial artery in clinically health people and in patients with coronary heart disease complicated by exertional angina of II–III functional class.

Key words: coronary heart disease

Известные способы оценки состояния реактивности организма, как на системном [3, 16], так и на клеточном уровне [9] в целом адекватно отражают состояние центральных и периферических механизмов адаптации к факторам окружающей среды. Однако степень сохранности таких механизмов при дополнительных нагрузках на организм до сих пор определяется либо полуколичественными методами, либо с помощью описания специфического набора тех или иных признаков адаптации.

Между тем, решение этой проблемы остается актуальным, особенно при измененной индивидуальной реактивности организма в условиях патологии, и имеет большое значение для практической медицины.

В связи с этим в задачу настоящих исследований входило установить параметры и критерии состояния реактивности на примере реакций сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных ИБС в условиях переходных процессов, которые развивались при временной окклюзии плечевой артерии.

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 58 пациентов с диагнозом ИБС, имеющих стенокардию напряжения II–III функционального класса по NYHA, в возрасте от 46 до 71 года ($55 \pm 1,3$). Всем пациентам проводилась стандартная терапия, включающая в себя вазоактивные препараты и дезагреганты. Группу сравнения составили 17 практически здоровых доноров ($33,2 \pm 0,55$).

Функциональное состояние сосудистого эндотелия оценивали путем изучения у пациентов характера поток-индуцированной вазодилатации, уровня метаболитов оксида азота, характера про-

стациклиновой активности, уровня фактора Виллебранда и эндотелина-1.

Потоки индуцированную вазодилатацию исследовали ультразвуковым методом с помощью мультимодального линейного датчика 5–10 МГц по методу D. Celermajer с соавт. [4]. Наряду с измерением диаметра плечевой артерии (на границе интима-медиа) рассчитывали объемную скорость кровотока: $Q = \pi \cdot r^2 \cdot TAV$ (TAV – средняя интегральная скорость, r – радиус сосуда) и напряжение сдвига в плечевой артерии:

$$\tau = \frac{32 \cdot \eta \cdot Q}{\pi \cdot D^3},$$

где D – диаметр сосуда, а η – вязкость крови в микроциркуляторном русле. Вязкость крови определяли с помощью вискозиметра «АКР-2» и моделирования кровотока в сосудах микроциркуляции различного калибра [7, 14]. Содержание фактора Виллебранда (Vbr) исследовали клотинговым методом на оптическом анализаторе «ВСТ» фирмы «Berig» [2, 6]. Уровень метаболитов оксида азота в крови (mNO) устанавливали с помощью реактива Грисса при длине волны 540 нм на фотоколориметре «КФК-3» [11]. Содержание эндотелина-1 в плазме крови ($Энд1$) изучали иммуноферментным методом с использованием набора «Biomedica Gruppe» (США) [18, 19]. Простаглицлиновую активность определяли по степени агрегации тромбоцитов с АДФ с добавлением обедненной тромбоцитами плазмы крови [1].

Ответную реакцию эритроцитов на окклюзионную пробу оценивали по характеру структурно-функциональных изменений (СФП) в мембране этих клеток, выявленных спектрофотометрическим методом [8, 13].

Для этого определяли:

- мембрансвязанный гемоглобин (*мсHb*) в структурных фрагментах мембраны эритроцитов до и после центрифугирования при длине волны 536 нм [17].

- суммарное содержание средне- и низкомолекулярных метаболитов (*СНМ* — 210–230 нм) и окисленных адениловых нуклеотидов (*оНукл* — 270 нм) в супернатанте после гемолиза эритроцитов и осаждения суспензии трихлоруксусной кислотой [5, 12].

Кроме того, в суспензии эритроцитов исследовали содержание метгемоглобина (*метHb*) при длине волны 630 нм [12] для косвенной оценки выраженности ишемии при окклюзионной пробе.

Все указанные параметры определяли до и после окклюзионной пробы, которая вызывалась путем наложения манжеты сфигмоманометра на плечо пациента и создания в ней давления, превышающего систолическое на 10 мм рт. ст. в течение 5 минут. Кровь в исходном состоянии забирали из контралатеральной кубитальной вены, а после окклюзии из вены ишемизированной конечности. При этом анализу подвергались только данные, отражающие отношение изучаемого параметра (П) после окклюзии к величине этого параметра до окклюзионной пробы ($\delta\P$):

$$\delta\P = \frac{\Pi_{\text{после оккл.}} - \Pi_{\text{до оккл.}}}{\Pi_{\text{до оккл.}}}$$

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ «Statistica 6,0 for Windows».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что увеличение напряжения сдвига на сосудистую стенку, в том числе, вследствие увеличения объемной скорости кровотока после прекращения временной окклюзии артерии, приводит к расслаблению ее гладкой мускулатуры. Многочисленными экспериментальными исследованиями показано, что такая реакция резистивных сосудов связана только с активацией сосудистого эндотелия [20] и поэтому была названа, как эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД). Доказано, что повышение напряжения сдвига на эндотелии сопровождается продукцией этими клетками ряда факторов, среди которых оксид азота и простагландин играют ведущую роль в релаксации гладкой мускулатуры [10, 16, 20].

Из приведенных на рис. 1 диаграммах видно, что сразу после окклюзии плечевой артерии у пациентов обеих групп развивалась ЭЗВД. При этом величина прироста диаметра плечевой артерии у пациентов с ИБС и доноров не имела существенного различия, несмотря на то, что у больных она была на 30 % ниже, чем у здоровых лиц.

У доноров вазодилаторная реакция плечевой артерии сопровождалась падением уровня *Энд-1* в крови и снижением синтеза эндотелиальными клетками ф.Виллебранда, увеличением содержа-

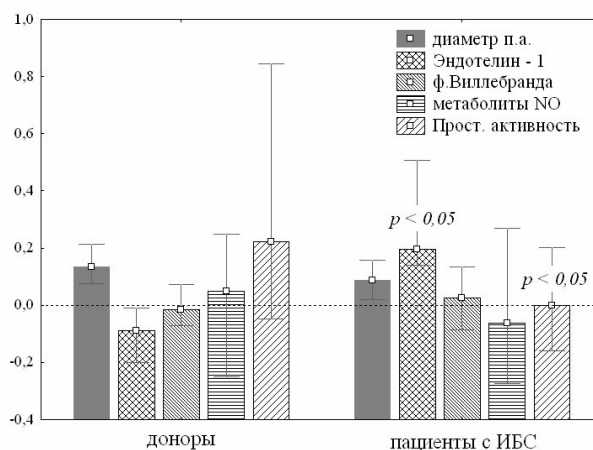


Рис. 1. Сравнительные данные отклонения функциональных показателей сосудистого эндотелия ($\delta\P$) при окклюзии плечевой артерии у доноров и пациентов с ИБС. Здесь и далее результаты представлены в медианах и процентилях (25% – 75%); p – в сравнении с донорами (Манн-Уитни).

ния *мNO* и повышением простагландиновой активности эндотелия. В то же время постокклюзионная реакция сосудистого эндотелия у больных ИБС характеризовалась обратной закономерностью: повышением уровня *Энд-1* и ф.Виллебранда, падением содержания *мNO* при неизменном уровне простагландиновой активности эндотелия.

Полученные факты свидетельствовали о том, что индуцированная потоком дилатация плечевой артерии в целом у больных ИБС, в отличие от здоровых лиц, не приводила к усилению выработки эндотелием вазодилаторов, а напротив происходило нарастание факторов, вызывающих спазм гладкой мускулатуры (*Энд-1*) или способствующих вазоконстрикции. Можно предположить, что одним из таких способствующих факторов является ф. Виллебранда, поскольку в наших исследованиях обнаружено, что уровень данного фактора сопряженно повышался на фоне падения концентрации метаболитов оксида азота ($\delta\text{Вбр}; \delta\text{мNO}$; $r^2 = 0,40$; $r = -0,63$, $p = 0,012$).

В связи с тем, что у обеих групп пациентов была выявлена различная направленность метаболических реакций сосудистого эндотелия, мы допустили, что такая же закономерность в продукции вазомоторных факторов будет проявляться и при изменении уровня напряжения сдвига на сосудистую стенку.

Для проведения регрессионного анализа все эндотелиальные вазомоторные факторы были сгруппированы на две условные категории: $\delta\text{ВД}$ – «вазодилаторы» и $\delta\text{ВК}$ – «вазоконстрикторы», расчет которых, наряду с расчетом уровня отклонения напряжения сдвига ($\delta\tau$), представлен ниже.

$$\delta\text{ВД} = \frac{\delta\text{мNO} + \delta\text{Прост}}{2} \quad \delta\text{ВК} = \frac{\delta\text{Энд1} + \delta\text{Вбр}}{2}$$

$$\delta\tau = \frac{\tau_{\text{после ишем}} - \tau_{\text{до ишем}}}{\tau_{\text{до ишем}}} - 1$$

Результаты проведенного анализа показали, что у здоровых лиц усиление эндотелием продукции вазодилаторов и одновременное торможение выработки вазоконстрикторов были действительно связаны с повышением напряжения сдвига на сосудистую стенку плечевой артерии, которое развивалось сразу после временной окклюзии сосуда (рис. 2). У больных ИБС такой закономерности выявить не удалось: продукция сосудистым эндотелием вазомоторных факторов была плохо связана с отклонениями уровня напряжения сдвига, что подтвердило наличие у данной категории больных

выраженной эндотелиальной дисфункции резистивных сосудов. Неслучайно у пациентов с ИБС изменения диаметра плечевой артерии ($\delta D_{п.а.}$) при окклюзионной пробе также не были согласованы с изменением напряжения сдвига — $\delta\tau$ ($r^2 = 0,002$; $r = 0,046$, $p = 0,7$), в то время как у доноров эта сопряженность была достаточно высокой ($r^2 = 0,53$; $r = 0,73$, $p = 0,0009$).

Исследование характера структурно-функциональных отклонений в мембране эритроцитов в условиях окклюзионной пробы не выявило различия в изменениях изучаемых показателей у доноров

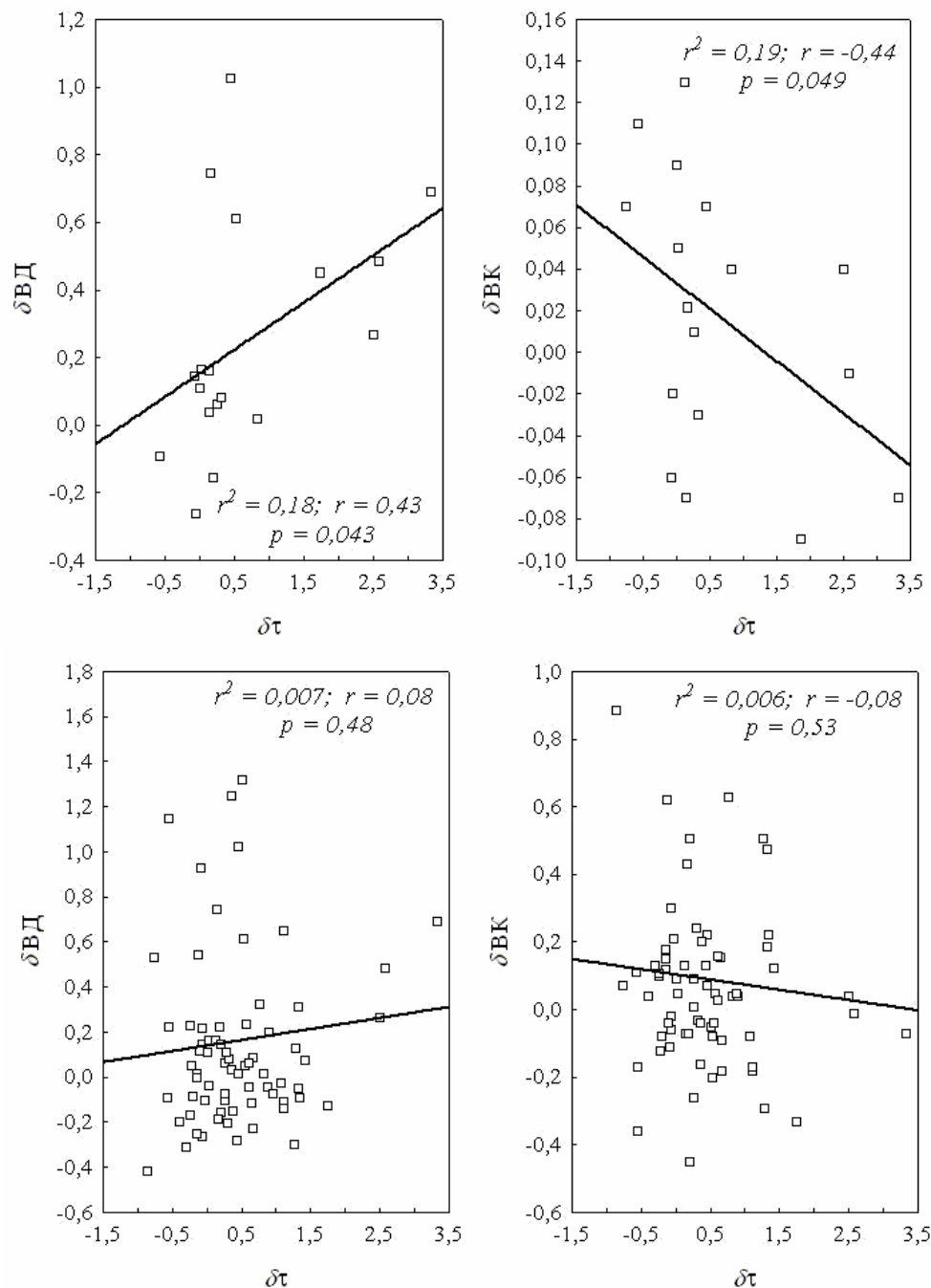


Рис. 2. Зависимость продукции вазомоторных факторов сосудистым эндотелием у доноров (верхние графики) и пациентов с ИБС (нижние графики) от изменения уровня напряжения сдвига в плечевой артерии ($\delta\tau$) при окклюзионной пробе.

и больных ИБС (рис. 3). Кроме того, интенсивность образования метгемоглобина, в связи с локальным дефицитом кислорода и окислением железа гемма в эритроцитах до F^{3+} , также мало чем отличалась между собой у больных и здоровых лиц. У доноров, однако, изменение уровня *метHb* сопровождалось заметными отклонениями $\delta\text{СНМ}$ и $\delta\text{мсHb}$. В то же время сдвиги, которые возникали в мембране эритроцитов вследствие кратковременной ишемии тканей верхней конечности у больных ИБС, практически не были связаны с изменениями уровня *метHb* (рис. 4). Утрата такой зависимости указывала на значительную структурно-функциональную перестройку в клеточных мембранах эритроцитов больных ИБС, которая и обусловила, тем самым, особенность их ответной реакции на ишемию. Подобная перестройка была, по-видимому, связана с исходной, избыточной абсорбцией на мембране эритроцитов средне- и низкомолекулярных субстратов метаболизма, повышенное содержание которых в крови больных ИБС хорошо известно [5, 12]. Это явление, в свою очередь, могло привести к дальнейшему нарушению транспортных и обменных процессов в мембранах эритроцитов и влиять на уровень *мсHb* и *оНукл* при дополнительной ишемической нагрузке.

Таким образом, полученные результаты показали, что у больных ИБС, осложненной стенокардией напряжения, сформировалось значительное изменение чувствительности клеток артериального эндотелия к внутрисосудистым механическим колебаниям и ответных реакций эритроцитов на ишемический фактор. Выявленная разнородность реакций, как со стороны сосудистой системы, так и эритроцитов у доноров и больных ИБС во многом

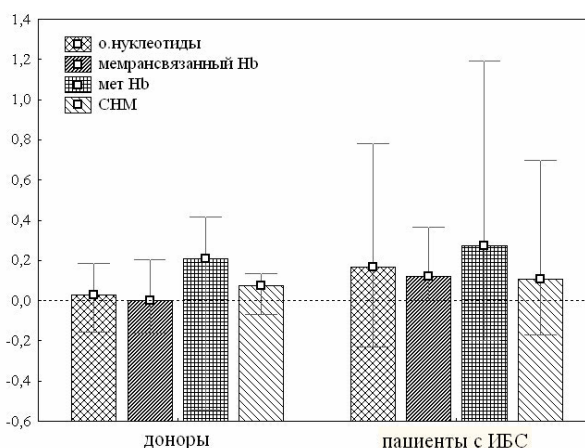


Рис. 3. Сравнительные данные отклонения структурно-функциональных показателей в мембране эритроцитов ($\delta\text{П}$) при окклюзии плечевой артерии у доноров и пациентов с ИБС.

обусловила несущественные различия большинства изучаемых показателей и была, вероятно, связана с тем, что у каждого пациента эти ответные реакции при окклюзии плечевой артерии имели свои особенности. В такой ситуации важно было установить критерии, которые бы позволили достаточно надежно в последующем определять индивидуальный характер реактивности, как клеток красной крови, так и клеток эндотелия сосудов.

Учитывая выявленные взаимоотношения между напряжением сдвига на сосудистую стенку и вазомоторными факторами, а также между уровнем метгемоглобина и структурно-функциональными изменениями в мембране эритроцитов, мы предпо-

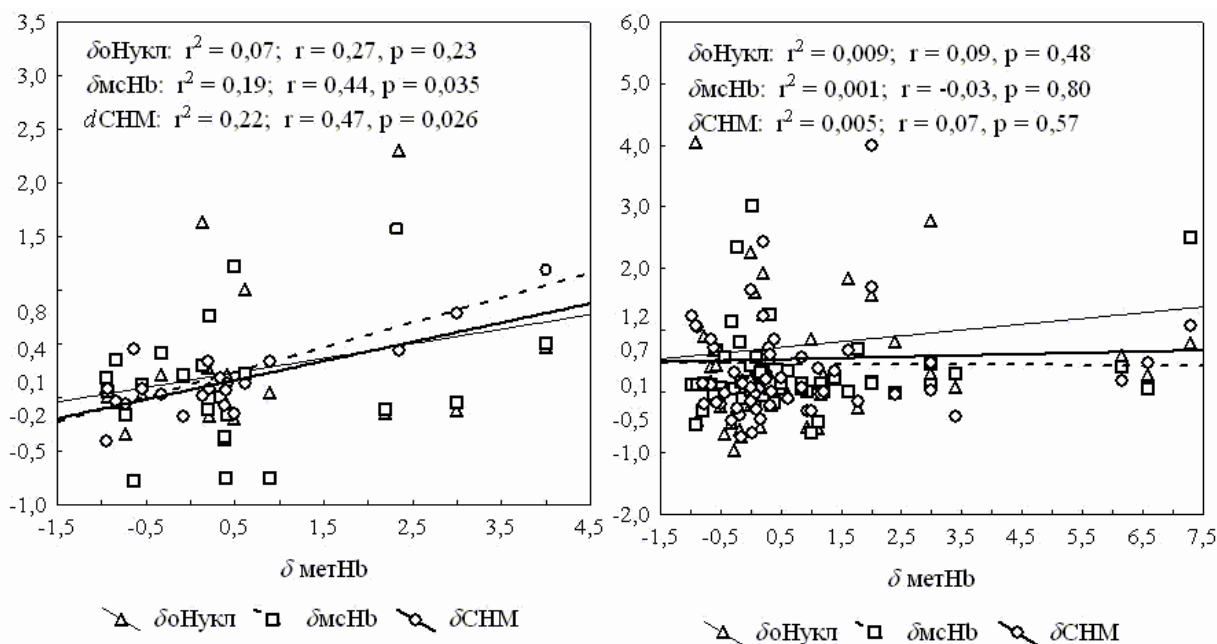


Рис. 4. Зависимость изменения содержания мембрансвязанного гемоглобина ($\delta\text{мсHb}$), окисленных адениловых нуклеотидов ($\delta\text{oНукл}$) и средне- и низкомолекулярных метаболитов ($\delta\text{СНМ}$) в мембране эритроцитов доноров (слева) и пациентов с ИБС (справа) от уровня отклонения метгемоглобина в красных клетках крови при окклюзионной пробе.

ложили, что у клинически здоровых эти два вида отношений могут быть описаны в виде линейного уравнения:

$$A \cdot x = b. (1)$$

где в качестве независимой переменной (A) были бы использованы модуль ($\delta ВД / \delta ВК$), или $\delta метНб$, а в качестве зависимой (b) соответственно — $\delta Д.п.а$ или $\delta СФП$, как показатель усредненной суммы $\delta о.Нукл$, $\delta СНМ$ и $\delta мсНб$. Переменные $\delta ВД / \delta ВК$ и $\delta СФП$ были взяты нами в связи с тем, что они в наибольшей мере подчеркивали различие реакций сосудистого эндотелия и эритроцитов на окклюзию плечевой артерии у доноров и больных ИБС (табл. 1).

Таблица 1
Сравнительные данные характера отношений уровня вазодилататоров ($\delta ВД$) и вазоконстрикторов ($\delta ВК$), а также изменений структурно-функциональных параметров ($\delta СФП$) в мембране эритроцитов у доноров и пациентов с ИБС при окклюзионной пробе

Показатели	Доноры	Пациенты с ИБС
$ \delta ВД / \delta ВК $	6,68 2,8–10,6	0,87 * 0,2–2,2
$\delta СФП$	0,07 –0,11–0,16	0,2 * –0,01–0,68

Примечание: * — $p < 0,05$ (Манн-Уитни).

Для последующего анализа полученных данных необходимо было предварительно установить такую величину коэффициента x в уравнении (1), которая бы давала возможность максимально приблизить линейную зависимость b от переменной A . Поскольку нами исследовались два линейных уравнения, то для каждого из них были найдены свои постоянные коэффициенты x_m путем подбора здоровых лиц, имеющих определенные переменные A и b . Вычисление этих коэффициентов осуществлялось с помощью пакета программы «Нелинейный подсчет» в «Statistica 6,0» квази-ньютоновским методом. Полученные результаты расчета x_m в первом приближении для обоих уравнений выглядели следующим образом:

$$|\delta ВД / \delta ВК| \cdot 0,032267 = \delta Д.п.а \quad R = 0,86, R^2 = 0,75; \\ p < 0,0000 \quad (2)$$

$$\delta метНб \cdot 0,770751 = \delta СФП \quad R = 0,89, R^2 = 0,80; \\ p < 0,0002 \quad (3)$$

Причем величина коэффициента x_1 была установлена для уравнения (2), в которое вошли переменные 11 здоровых лиц, а величина коэффициента x_2 была определена в уравнении (3), в которое вошли переменные 10 доноров.

В дальнейшем для каждого пациента, включая всех доноров, вычислялись собственные коэффициенты x_1 и x_2 по формулам (4 и 5) и определялся уровень их отклонения (6) от соответствующих коэффициентов x_1 и x_2 линейных уравнений (2, 3).

$$x_1 = \frac{\delta Д.п.а}{|\delta ВД / \delta ВК|} \quad (4) \quad x_2 = \frac{\delta СФП}{\delta метНб} \quad (5) \quad \delta x = \frac{|x_n - x_m|}{x_m} \quad (6).$$

Результаты этого отклонения (δx) расценивались как условный параметр реактивности либо сосудистого эндотелия, либо эритроцитов в ответ на окклюзию плечевой артерии.

Сводные данные полученных результатов (таблица 2) показали, что, очевидно, у большинства больных ИБС изменение диаметра плечевой артерии не было линейно связано с продукцией сосудистым эндотелием вазомоторных факторов, и эта зависимость носила явно нелинейный характер. На это указывало значительное отклонение параметра δx (в 3,5 раза больше, чем у доноров). В меньшей степени это касалось реактивных свойств эритроцитов, хотя, возможно, это было обусловлено тем, что у доноров параметр δx тоже оказался достаточно высоким.

Таблица 2
Отклонения коэффициентов x_m , выявленные у доноров и пациентов с ИБС от x_m линейных уравнений (2, 3)

Исследуемые объекты	δx	
	доноры	пациенты с ИБС
сосудистый эндотелий	0,648 0,328–0,641	2,263 * 0,829–5,291
эритроциты	0,819 0,351–1,06	0,999 * 0,712–1,815

Примечание: * — $p < 0,05$ (Манн-Уитни).

Тем не менее, проведенный анализ еще раз подтвердил, что при ишемической болезни сердца, осложненной стенокардией напряжения, изменяются не только реактивные свойства клеток сосудистого эндотелия, но и клеток красной крови.

Для установки границ, характеризующих определенные реактивные свойства сосудистого эндотелия и эритроцитов, были вычислены референсные пределы параметра δx . Для этого использовалось уравнение (7), с помощью которого находились интервалы с математическим ожиданием $\alpha = 0,05$, величина которых устанавливалась с применением системы компьютерной математики «MATHCAD – 2001».

$$\left(\frac{U}{L} \right) = \left(M \pm \left| qt \left(\frac{\alpha}{2}, n-1 \right) \right| \cdot \frac{s}{\sqrt{n}} \right), \quad (7)$$

где: U — верхний предел, L — нижний предел, M — средняя величина переменных δx , « qt » — функция определения квантилей обратного распределения Стьюдента, s — несмещенная дисперсия переменных, n — число наблюдений.

Полученные таким образом результаты выявили три условные границы данных (табл. 3). В первом случае (I) эти результаты рассматривались как параметры, которые находились «в пределах нормы», во втором (II) — отражали «умеренные нарушения» и, наконец, в третьем случае (III) эти показатели указывали на «существенные нарушения» реактивных свойств сосудистого эндотелия или красных клеток крови.

Таблица 3
Референсные пределы реактивных свойств сосудистого эндотелия и эритроцитов, установленные при расчете межинтервальных границ

Реактивные свойства	I	II	III
сосудистого эндотелия	$\delta x < 1,0$	$1,0 \leq \delta x < 2,6$	$\delta x \geq 2,6$
эритроцитов	$\delta x < 1,0$	$1,0 \leq \delta x < 2,0$	$\delta x \geq 2,0$

Таблица 4

Количественное распределение доноров и пациентов с ИБС (в %) по характеру нарушений реактивных свойств сосудистого эндотелия и эритроцитов, выявленных при окклюзионной пробе

Реактивные свойства	Сосудистый эндотелий		Эритроциты	
	Доноры	Пациенты с ИБС	Доноры	Пациенты с ИБС
I	82 (14)	34 (20)*	76 (13)	50 (28)*
II	18 (3)	16 (9)	24 (4)	27 (15)
III	0	50 (29)*	0	23 (13)*

Примечание: римские цифры – уровни параметра δx . В скобках – абсолютное количество пациентов. * – $p < 0,05$ в сравнении с донорами (точный критерий Фишера).

С учетом этих трех выявленных границ, отражающих индивидуальный характер реактивных свойств сосудистого эндотелия и эритроцитов, было установлено, что ни один из обследуемых доноров не вошел в состав группы пациентов с III уровнем параметров δx . В то же время среди больных ИБС в ней оказалось 50 % лиц с нарушением реактивности эндотелия и 23 % – с нарушением реактивности эритроцитов (табл. 4). Причем такая выраженная дисфункция эндотелия и эритроцитов наблюдалась у примерно равного количества пациентов II и III ф.к. стенокардии. Это свидетельствовало о том, что лечение данной категории больных было, по-видимому, не в полной мере адекватным их объективному состоянию или пациентами не соблюдался терапевтический режим.

Примечательно, что среди доноров были обнаружены лица с умеренно нарушенными реактивными свойствами, как сосудистого эндотелия, так и эритроцитов, что указывало на наличие у них уже начальных дисметаболических изменений в изучаемых клетках крови и эндотелия резистивных сосудов.

Таким образом, предварительный анализ полученных результатов позволяет считать предлагаемый нами подход к изучению эндотелиальной и эритроцитарной реактивности вполне приемлемым. Испытание линейных моделей показало, что в первом приближении они могут быть использованы для количественной оценки индивидуальных особенностей ответных реакций резистивных сосудов и клеток красной крови при изменениях напряжения сдвига на сосудистую стенку или действии ишемического фактора, как в норме, так и при патологии сердечно-сосудистой системы.

Тем не менее, для более полного и достоверного представления о характере индивидуальной реактивности клеток сосудистого эндотелия и эритроцитов на действие упомянутых факторов, требуется дальнейшее проведение исследований на большем количестве клинически здоровых лиц и больных. Кроме того, необходимо дополнительно изучить у них способность к продукции сосудистым эндотелием АПФ и активации эритроцитами собственных антиоксидантных систем. В первом случае это позволит внести коррективы в исследуемые параметры индивидуальной реактив-

ности сосудистого эндотелия, особенно у больных ишемической болезнью сердца, осложненной артериальной гипертензией. Во втором – выявить резервные возможности антиоксидантных систем красных клеток крови в условиях окклюзионной пробы и, тем самым, с большей вероятностью оценить уровень отклонения их реактивных свойств в ответ на ишемическую нагрузку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза / В.П. Балуда, Е.И. Соколов, М.В. Балуда // Гематология и трансфузиология. – 1987. – № 9. – С. 51 – 53.
2. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 285 с.
3. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. Ун-та, 1990. – 224 с.
4. Иванова О.В. Состояние эндотелий независимой дилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения / О.В. Иванова, Т.В. Балахонова, Г.Н. Соболева // Кардиология. – 1997. – № 7. – С. 41 – 46.
5. Изменение уровня веществ низкой и средней молекулярной массы сыворотки крови больных ИБС при велоэргометрической нагрузке / В.Г. Горохова [и др.] // J. Internatiol of Immunorehabilitation, 2002. – Т. 4, № 2. – С. 304.
6. Кушаковский М.С. Справочник по лабораторным методам исследования / М.С. Кушаковский / под ред. Даниловой П.А. – СПб.: «Питер», 2003. – С. 74 – 75.
7. Левтов В.А. Реология крови / В.А. Левтов, С.А. Ригирер, Н.Х. Шадрина. – М.: Медицина, 1982.
8. Ленинджер А. Биохимия / А. Ленинджер. – М.: Изд-во «Мир», 1976. – С. 430 – 432.
9. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс, профилактика / Ф.З. Меерсон. – М.: Наука, 1981. – 278 с.
10. Мелькумянц А.М. Механочувствительность артериального эндотелия / А.М. Мелькумянц, С.А. Балашов. – М.: «Триада», 2005. – С. 208.

11. Метельская В.А. Скрининг — метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманов // Клин. лаб. диагностика. — 2005. — № 6. — С. 15—18.
12. О содержании веществ низкой и средней молекулярной массы в сыворотке крови больных ИБС / Э.Э. Кузнецова [и др.] // Тезисы докладов Международного конгресса «Практикующий врач», Сочи, 2002. — С. 67.
13. Пат. 2296992 РФ. Способ определения состояния мембран эритроцитов / Э.Э. Кузнецова [и др.]. — опубл. 10.04.2007.
14. Ройтман Е.В. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике / Е.В. Ройтман, Н.Н. Фирсов, И.И. Дементьева // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2000. — № 3. — С. 5—12.
15. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. — М.: Медицина, 1960. — С. 12—15.
16. Титов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий — зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелий / В.Н. Титов // Российский кардиологический журнал. — 2008. — № 1. — С. 71—85.
17. Токтамысова З.С. Определение мембраносвязанного гемоглобина / З.С. Токтамысова, Н.Х. Биржанова. — Биофизика, 1990. — Т. 35, Вып. 6. — С. 1119—1120.
18. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells / M. Yanagisawa [et al.] // Nature. — 1988. — Vol. 332. — P. 411—415.
19. Flow effects in prostacyclin production by cultured human endothelial cells / J.A. Frangos [et al.] // Science. — 1985. — Vol. 227. — P. 1477—1479.
20. Nitric oxide does not mediate flow induced endothelium dependent arterial dilatation on cat / A.M. Melkumyants [et al.] // Cardiovasc Res. — 1992. — Vol. 26. — P. 256—260.

Сведения об авторах:

Пивоваров Юрий Иванович — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НЦРВХ СО РАМН, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 8 (3952) 40-98-09

Кузнецова Эмма Эфраимовна — к.м.н., ст. научный сотрудник НЦРВХ СО РАМН, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 8(3952) 40-98-09

Горохова Валентина Григорьевна — к.х.н., ст. научный сотрудник НЦРВХ СО РАМН, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 8(3952) 40-98-09

Корякина Лариса Борисовна — к.м.н., ст. научный сотрудник НЦРВХ СО РАМН, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 8 (3952) 40-98-09

Курильская Татьяна Ефимовна — д.м.н., зав. отделом коронарного атеросклероза НЦРВХ СО РАМН, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 8 (3952) 40-98-09